院内製造PET薬剤「製造基準」の
教育プログラム

品質管理に関すること

福井大学　高エネルギー医学研究センター
森　哲也

品質管理基準書

品質管理基準書：
検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した
PET薬剤の品質管理の手順に関する文書

品-010　試験検査について検体の採取方法に関する事項
品-020　試験結果の判定に関する事項
品-030　PET薬剤の出荷判定方法
品-040　参考品の採取及び管理に関する事項
品-050　試験設備及び機器の管理に関しての点検事項及び事故発生時の注意事項
品-060　試験検査に用いられる標準品・標準液及び試薬・試液等の品質確保に関する事項
品-070　再試験検査を必要とする場合の取り扱いに関する事項
品-080　試験検査の外部試験検査機関等の利用

品-010　試験検査について検体の採取方法に関する事項

原材料及びPET薬剤の試験検査が適切な管理条件のもとに行われることを保証するための基準

適用範囲：PET薬剤製造に係る全ての原材料及びPET薬剤

受入試験指図書兼記録書
試験検査指図書兼記録書

- 発行：品質部門責任者
- 採取時期、手順、量を規定

↓

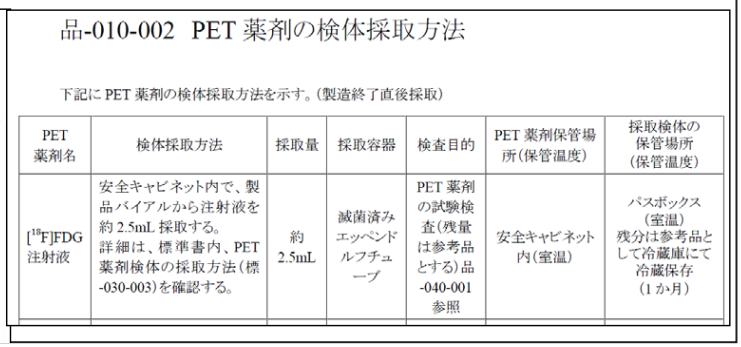
採取者が検体採取記録を作成

- 採取品に試験中ラベル（品-020-001）の表示
- 品質低下を防止
- 製造部門（適切な能力や経験を有するもの）に依頼可能

品-010-001　原材料の検体採取方法

1.　[^{18}F]FDG 注射液製造用原料の検体採取方法(納入ごと)

原料名	検体採取方法	採取量	検査目的
[^{18}O]水*1	50g 入りボトル 1 本を無作為に取る。	50g(ボトル 1 本)	受入試験
Kryptofix222/炭酸カリウム溶液*2	Kit を 1 つ無作為に選び、Kit 箱から取り出す。	採取せず外観及び COA 確認	受入試験
アセトニトリル*2	Kit を 1 つ無作為に選び、Kit 箱から取り出す。	採取せず外観及び COA 確認	受入試験
エタノール*2	Kit を 1 つ無作為に選び、Kit 箱から取り	採取せず外観及び COA	受入試験



品-010-002　PET 薬剤の検体採取方法

下記に PET 薬剤の検体採取方法を示す。(製造終了直後採取)

PET 薬剤名	検体採取方法	採取量	採取容器	検査目的	PET 薬剤保管場所(保管温度)	採取検体の保管場所(保管温度)
[^{18}F]FDG 注射液	安全キャビネット内で、製品バイアルから注射液を約 2.5mL 採取する。詳細は、標準書内、PET 薬剤検体の採取方法(標-030-003)を確認する。	約 2.5mL	滅菌済みエッペンドルフチューブ	PET 薬剤の試験検査(残量は参考品とする)品-040-001 参照	安全キャビネット内(室温)	パスボックス(室温) 残分は参考品として冷蔵庫にて冷蔵保存(1 か月)

試験検査用ラベル（品-020-001）

- ✓ 試験対象物（原材料、製品用遮蔽容器）に貼付
- ✓ 作業者間の意思疎通が向上　→　ヒューマンエラーの軽減

品質試験中ラベル
試験中

品名：
ロット：
特記事項：
採取年月日：
判定予定日：
試験責任者：

品質試験適合ラベル
適合

品名：
ロット：
使用期限：
特記事項：
採取年月日：
判定日：
試験責任者：

品質試験適合ラベル
不適合

品名：
ロット：
採取年月日：
判定日：
不適合理由：
試験責任者：

◆ 検体の保管

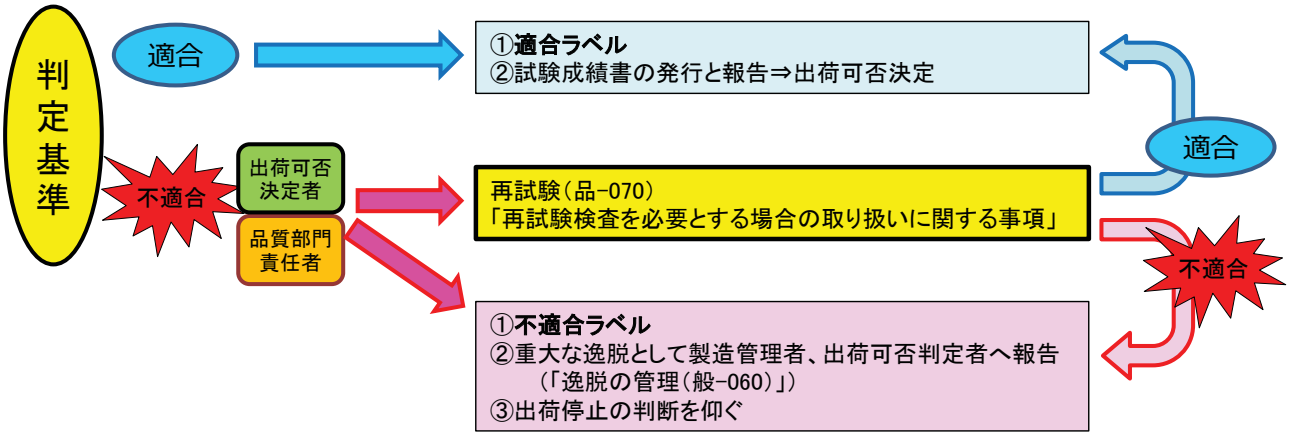
原材料	採取後　①通常試験前保管場所に保管　＋「試験中ラベル」 ②通常の保管場所に、区分して保管　＋「適合/不適合ラベル」
PET薬剤	採取後　①試験検査前PET薬剤保管場所に、区分して保管　＋「試験中ラベル」

一時保管場所（受入試験前）

6.1.5 原料およびPET薬剤についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

品-020　試験結果の判定に関する事項

◆ 製品の試験結果判定と処置



◆ 試験検査の実施と結果の記録

- ●受入試験指図書兼記録書
- ●試験検査指図書兼記録書

- 試験検査指図書
- 検体採取記録書
- 検査結果記録書
- 試験成績書
- 発行：品質部門責任者

記録、データは5年間保管

品-030　PET薬剤の出荷判定方法

「PET薬剤」の出荷判定時の手順等を定め、適切に管理するための基準

品質部門責任者

- 試験結果の判定に関する事項（品-020）→ 試験成績書を発行

製造部門責任者

- 出荷可否決定者に製造記録を提出
- PET薬剤の出荷可否決定・出荷指図書兼記録書（様式製-030-001）に薬剤情報や出荷時間等、必要な情報を記載

出荷可否決定者

- 試験成績書
- 製造記録　の承認 → PET薬剤の出荷可否の判定

出荷承認時：
「PET薬剤の出荷可否決定・出荷指図書兼記録書(様式製-030-001)」に署名

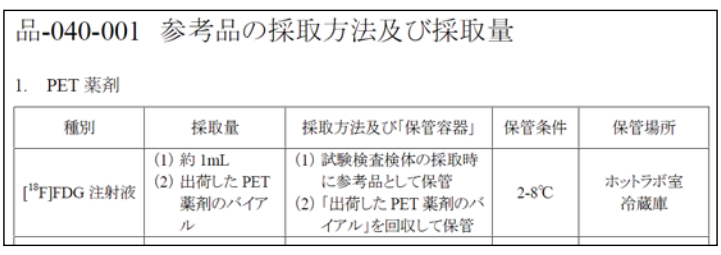
保管管理責任者

出荷指図書の指示に従い、出荷指図書の内容を確認して出荷する。

品-040　参考品の採取及び管理に関する事項

PET薬剤の参考品の採取および管理を適切に行うための基準

- 参考品の開封
  - 品質等に関する情報がもたらされ、調査等や原因究明を行う時
  - 安定性試験を行う時
  - 製造管理者または品質部門責任者から要求があった時
- 採取方法
  - 採取は、品質部門責任者によって指名された者
  - 参考品容器の蓋、栓、封に品質の低下や汚染の無いよう実施
  - 学会基準では「取れるだけ」でよい方向性（治験等では2倍量取る指示がある）
- 保管管理
  - 保管期間は1か月とし、所定の保存期間を終了した物は廃棄



品-040-001　参考品の採取方法及び採取量

1.　PET 薬剤

種別	採取量	採取方法及び「保管容器」	保管条件	保管場所
[^{18}F]FDG 注射液	(1) 約 1mL (2) 出荷した PET 薬剤のバイアル	(1) 試験検査検体の採取時に参考品として保管 (2)「出荷した PET 薬剤のバイアル」を回収して保管	2-8℃	ホットラボ室 冷蔵庫

様式品-040-001　参考品の保管・出納・使用記録書

管理番号：

	保管年月日	保管者	Lot 番号	本数	廃棄予定年月日	出庫年月日	出庫者	出庫目的
1								
2								
3								
4								

製造部門責任者		印	年　月　日
品質部門責任者		印	年　月　日
保管管理責任者		印	年　月　日
製造管理者		印	年　月　日

品-050　試験設備及び器具の管理に関しての点検事項及び事故発生時の注意事項

PET薬剤製造施設内での試験検査に関与する施設及び機器及び器具の管理に関して、標準的な操作方法、点検及び保守管理事項を定め、また事故発生時等に適切な対応が取れるよう基準を定める。

- 適格性評価
  重要な機器・設備等に関して導入前に、設計時適格性評価（DQ）、据付時適格性確認(IQ)及び稼働性能適格性確認(OQ)、性能適格性評価（PQ）を実施
  機器設備メーカーに依頼の場合は、依頼内容等を予め取り決めて実施

- 点検内容の決定：品質部門責任者
  - 日常点検
  - 定期点検：品質部門責任者は、定期点検の点検項目、点検頻度を設定
    業者による定期点検を行った場合、業者発行の点検記録書を保管

- 校正(キャリブレーション)の実施

- 異常時及び災害や停電時の対応

品-050-001使用施設の一覧

衛生管理区域	作業内容
・安全キャビネット	原料、試薬、資材の試験検査、調製作業 PET薬剤の試験検査検体の採取及び無菌的操作
・ホットセル 3	PET薬剤製造後のろ過滅菌作業および分注作業 PET薬剤の試験検査検体の採取
・ホットセル1、2	PET薬剤製造作業（合成装置による製造）
・ホットラボ室	PET薬剤製造作業（合成装置の操作） PET薬剤の供給（パスボックス）
・更衣室	脱衣（白衣、黄衣） 着衣（ヘアキャップ、マスク、手袋、無塵衣、靴、シューズカバー） 資材の搬入、搬出
・サイクロトロン室 ・準備室 ・手洗 ・試験検査室 ・事務室	放射性原料の製造 原料、試薬、資材の搬入、搬出 製造・品質検査準備 手の洗浄 PET薬剤の品質検査検体の採取 ラベルの印刷など

品-050-002試験検査に関する設備及び器具の一覧表

下記に試験検査に関する設備及び器具の一覧表を示す。

機器番号	機器名(型番)	製造番号	メーカー	設置場所	操作手順書番号	OQ/点検	キャリブレーション頻度	キャリブレーション手順書
品01	ドーズキャリブレータ（CRC-15R）	なし	CAPINTEC	ホットラボ室ホットセル	品-050-003-01	点検	定期点検(OQ)時	点検業者の方法による
品02	無菌試験用恒温槽1（MIR-154）	110096	パナソニック株式会社	試験検査室	品-050-003-02		必要時(または年1度自施設実施)	実施する場合温湿度データロガーで3か所測定
品03	無菌試験用恒温槽2（MIR-154）	110106	パナソニック株式会社	試験検査室	品-050-003-03		必要時(または年1度自施設実施)	実施する場合温湿度データロガーで3か所測定
品04	薬用保冷庫（MPR-215FS）	090150	三洋電機株式会社	試験検査室	品-050-003-04		必要時(または年1度自施設実施)	実施する場合温湿度データロガーで3か所測定
品05	エンドトキシン測定装置（EG Reader SV-12）	502057	株式会社サイニクス	試験検査室	品-050-003-05	OQ	年1度OQ時	製造業者の方法により、自施設実施
品06	HPLC （LC-10AD） （CTO-20AC） （DGU-20A5） （CDS plus ver5.0） （Model 2200 /Model M44-10）	（C20293004091） （L20214807256） （L20244809012） なし （218908 /231861）	株式会社島津製作所	試験検査室	品-050-003-06	OQ	年1度OQ時	点検業者の方法による

品-050-003-01ドーズキャリブレータ

本標準操作手順書は，ドーズキャリブレータの操作法および保守点検について記載したものである.

1. 機器の概要

1.1 機器の名称 :ドーズキャリブレータ
1.2 機器型番 :CRC-15R
1.3 機器製造番号 :なし
1.4 設置場所 :ホットセル 3
1.5 製造業者 :CAPINTEC Inc （代理店:アクロバイオ株式会社）
1.6 購入先 :住友重機械工業株式会社
1.7 修理時連絡先 :住友重機械工業株式会社 東京営業所 03-5803-4040

2. 操作方法

2.1 使用時点検
2.1.1 操作方法は機器付属の操作マニュアルに従う。使用時、使用時点検記録（様式品-060-003-01-01）に記録する
2.1.2 使用前に、日常点検を行う（取扱説明書 P36）。TEST を押すとテストメニューが出るので、DAILY を押すと日常点検が始まる。キャリブレーションキーをもちいて使用する核種を選択する
2.1.3 ゼロ調整を行う。画面表示に従い操作する。
2.1.4 次にバックグラウンド測定を行う。BKG を押し、画面表示に従う。バックが高いとエラーが出る。
2.1.5 システムテストを行う。OK が出ることを確認する。
2.1.6 データチェックを行う。“OK”と表示されれば、[Enter]ボタンを押す。
2.1.7 標準線源を用いて正確性および安定性のテストを行う場合、取扱説明書 P40を参照する。
2.2 測定
2.2.1 核種を選択する。ユーザーキーに割り当てられていれば対象キーを押す。そうでない場合は内部の各種テーブルから選択する。方法は取扱説明書 P44.
2.2.2 ウエル内にサンプルを入れ、測定する。サンプルホルダーを使用する。
2.3 使用後点検
2.3.1 使用後は汚染テストを行う（使用後、もしくは週に1度）。サンプルホルダー、ウエルのライナーの汚染を測定することで確認する。

3. 異常時の対応

3.1 表示等に異常が生じた場合、電源スイッチを OFF にするもしくは電源プラグを抜き立ち上げ直す。
3.2 停電の場合は，全て消灯してしまうので，最通電により復帰を行う.
設定値が変化することがあるので，再開する場合は，設定値の確認を行う.
3.3 その他異常時の対応は、取扱説明書 P67 のトラブルシューティングを参照する。

4. 使用時点検（記録は様式品-050-003-01-01）

4.1 日常点検
4.1.1 日常点検（ゼロ調整、BKG、システムテスト、データチェック）でエラーメッセージがないことを確認すること。
4.1.2 使用後の汚染テストを行い、サンプルホルダー、ライナーの放射能を記録する。

5. 定期点検（記録は様式品-050-003-01-02）

年 1 回の定期点検を行う。取扱説明書 P64 に従う。
5.1 点検項目
①正確性テスト
②直線性テスト

6. 保守・修理（記録は様式品-050-003-01-02）

機器を正常に作動させるため及び機器に異常または故障を見出したときに必要な措置を実施し、記録・保存する。
6.1 保守項目
6.1.1 外観の清掃
6.1.2 サンプルホルダーの清掃
6.1.3 ライナーの清掃（必要に応じて）

6.2 修理項目
上記の保守等で機器が正常に復さない場合、業者に修理を依頼しその措置の内容を記録し、保存する。。

7. 停電時の対応

停電の場合は、全て消灯してしまうので、再通電により復帰を行う。
設定値が変化することがあるので、再開する場合は、設定値の確認を行う。

8. 記録の保存

使用時点検、保守・修理の記録は、機器担当者がが保存する。

9. 参考資料

取扱説明書
ドーズキャリブレータ 型式 CRC-15R

様式品-050-003-01-01　使用時点検記録書

機器名:ドーズキャリブレータ			様式品-050-003-01-01		
機器番号:品 01					
使用時点検項目					
1	有効期限確認				
2	ゼロ確認(調整)	基準値:最少桁数値が 0 少桁	3	バックグラウンド	基準値:1μCi 以下
4	バッテリーテスト	基準値:140-155V	5	汚染テスト	使用後もしくは週 1 度
上記の点検項目につき使用時に点検を行い、点検結果を下段に記録する 異常なし:○　異常あり:☑　実測値:数値記入					

年月日	使用目的	使用者	1	2		3		4		5	備考
			有効期限	実測値	結果	実測値	結果	実測値	結果	結果	

空欄は斜線で消す。

品質部門責任者	印	年　月　日

品-060　試験検査に用いられる標準品・標準液及び試薬・試液等の品質確保に関する事項

PET薬剤製造施設に係る全ての試験検査に用いられる標準品・標準液および試薬・試液等の品質を確保し試験検査が適切に行われるための基準

- 受入・出納管理 **品質部門責任者**
  - 供給元より試験成績書等の書類にて十分な情報と品質を確認の上、使用する。
  - 標準品*は、製造に供する原材料と同等の出納管理を行う
  - 試験検査に用いる標準品・標準液の一覧表（品-060-001）
  - 試験検査に用いる試薬・試液の一覧表（品-060-002）
  - 受入記録書（様式品-060-001-03）
  - 出納・使用記録書（様式品-060-001-04）

*FDGではKryptofix222とエンドトキシン標準品が該当

- 「標準品・標準液、試薬、試液のラベル（品-060-003）」
  - 名称
  - 調製年月日もしくは開封年月日
  - 使用期限
  - 品質部門責任者名

標準品・標準液・試薬・試液名称	
調製年月日 （開封年月日） 使用期限	年　月　日 年　月　日
品質部門責任者	

- 使用期限切れ及び異常時の処置

品-070　再試験検査を必要とする場合の取り扱いに関する事項

PET薬剤製造に係る原材料及びPET薬剤の再試験検査に関する基準

再試験検査の適用

- 判断：PET薬剤・・・出荷可否決定者、その他・・・品質部門責任者
  - サンプルの二次劣化（経時変化）
  - 分析機器の誤作動または不適合使用
  - サンプリング対象ロットの不均一性
  - 明らかな試験検査操作エラー

- 再試験検査
  - 原則として全ての試験検査項目とするが、品質部門責任者が全試験項目を必要ないと判断する場合は、試験検査項目を減ずることができる。
  - 再試験の回数は原則1回までとする。

- 再試験検査で不適合と判断された場合
  - 原因究明、措置は、製造管理者に文書で報告し、製造管理者は施設長に報告し記録を保存。
  - 詳細は「試験結果の判定に関する事項(品-020)」および「逸脱の管理(般-060)」を参照。

品-080　試験検査の外部試験検査機関等の利用

試験検査を外部試験検査機関等に委託する場合に、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されていることを確認できるように事項を定める。

- 担当者
  品質部門責任者は、品質部門から委託担当者を指名することができる。

- 外部試験検査機関等との間での取り決め事項
  - 試験検査項目
  - 試験検査に関する技術的条件
  - 適正に試験検査が実施されていることの適切な確認
  - 検体の運搬及び受け渡し時における信頼性確保の方法
  - その他、試験検査の信頼性を確保するために必要な事項

- 外部試験検査機関等で適正な試験検査が実施されていることの確認
  品質部門のあらかじめ指定された者は、外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることの適切な確認を行い、その結果の記録を作成し品質部門責任者が保管する。

- 依頼手順
  定められた方法で実施

試験検査の方法

PET薬剤の主な試験項目

品質試験項目		方法	規格値例（FDG）
製品規格	容量（mL）	重量測定等	合成装置に依存（10～20 mL）
	放射能（MBq）	ドーズメーター	
	比放射能（MBq/μmol）	HPLC等	化合物に依存（37 MBq/μmol以上）
	半減期	ドーズメーター	物理学半減期の±5%
性状	性状	目視	透明
	粒子の有無	目視	認めない
エンドトキシン試験		エンドトキシン装置	0.25 EU/mL以下
無菌試験		試験培地を恒温槽で培養	菌の発育を認めない
pH		pHメーター	5.0～8.0
確認試験		MCA, Radio-HPLC	①511 keVにピークを認める ②HPLCでの保持時間が標品と同等
純度試験	放射性異核種	MCA	511および1022 keV以外にピークを認めない
	放射化学的純度	Radio-HPLC, Radio-TLC	95 %以上
	残留溶媒：アセトニトリル	GC	410 ppm以下
	残留溶媒：メタノール	GC	3000 ppm以下
	アルミニウムイオン	試験紙	10 ppm以下
	Kryptofix222	ヨウ素発色	40 ppm以下

トピックス

- クロマトグラフィー **システム適合性**
  - 液体クロマトグラフ法（HPLC）
  - ガスクロマトグラフ法（GC）
- エンドトキシン試験法
- 無菌試験法
- pH測定法

システム適合性

試験結果の信頼性を確保するには

- 試験法が目的に適う結果を与えることを確認（バリデーション）
- 使用する分析システムを使って目的の結果が得られることを**あらかじめ検証**

システム適合性試験

- 分析システムが適切な状態にあることを日常的に確認

  - 装置（消耗品含）
  - 電子的情報処理系
  - 分析試料
  - 分析操作
  - 試験者

  が含まれる

- 日常的に行う試験のため、適切な状態を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ簡便に行える試験として設定する
- 適合要件が満たされない場合には、品質試験の結果は無効

システム適合性（簡便化）

日本薬局方参考情報より抜粋

HPLC及びGCのシステムの再現性について

システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法

「繰り返し注入の回数は原則6回」

ただし、1回の分析に時間がかかる場合には、ほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返し回数を減らしてもよい

n=3~5の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を設定

しかし、注入回数を減らすことは、システム再現性を確認する上での1回の試験の重みが増すことであり、適切な技術レベルにある試験者が担当するとともに、装置が適切に維持管理されることがより重要となることに留意する必要がある。

これから上市される新規PET薬剤では、それぞれの薬剤ごとに必要回数が規定される

システム適合性の例

放射性医薬品基準　第4　医薬品各条
1　フルデオキシグルコース（^{18}F）注射液

純度試験
(5)アセトニトリル
　本品及び定量用標準溶液の0.5μLにつき、次の条件で日局一般試験法ガスクロマトグラフィー法により試験を行い、それぞれの液のアセトニトリルのピーク面積Aγ及びAsを測定し、本品中のアセトニトリルの残留量を求めるとき、110ppm以下である。

（中略）

システム適合性

- システムの性能
  　定量用標準溶液2mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとし、システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液0.5μLにつき、上記の条件で試験するとき、アセトニトリルのシンメトリー係数は0.8以上1.5以下である。

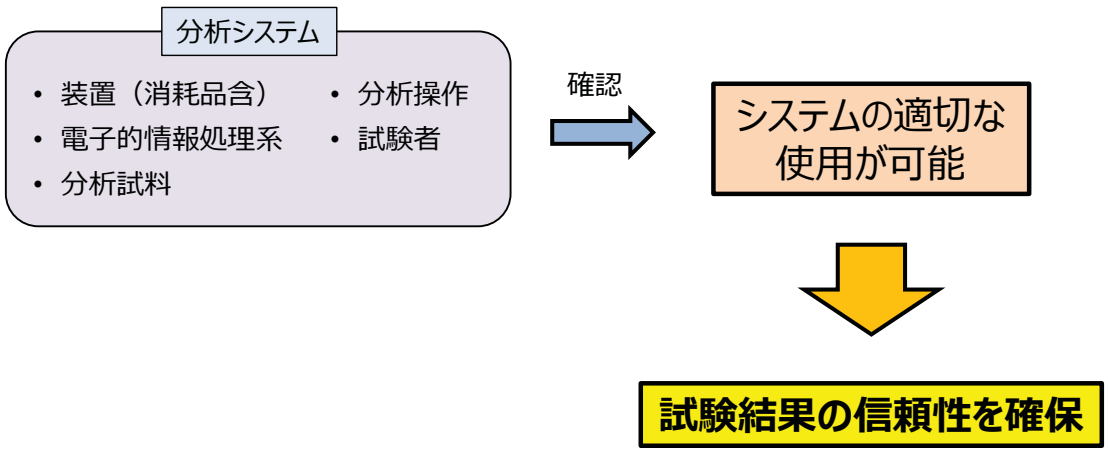
- システムの再現性
  　定量用標準溶液0.5μLにつき上記の条件で試験を3回繰り返すとき、アセトニトリルのピーク面積の相対標準偏差が5.0%以内、保持時間の相対標準偏差が2.0%以内であることを確認する。

システム変更時の管理

分析システムの変更時には当該の変更が適切なことを確認して、評価の尺度に狂いが生じないように管理する必要がある

- 試験法を変更する場合には、変更内容に応じた適切なバリデーションを行う
- 分析システム変更時[注)]は、システム適合性試験を行って、変更前と同等の結果が得られることを確認

注）カラム交換や試験者の交代等



トピックス

- クロマトグラフィー
  - 液体クロマトグラフ法（HPLC）
  - ガスクロマトグラフ法（GC）
- エンドトキシン試験法
- 無菌試験法
- pH測定法

エンドトキシン試験

エンドトキシンとは

- ✓ グラム陰性菌の細胞壁成分
- ✓ ごく微量（ng, pgオーダー)で生体に発熱などの免疫応答を引き起こす
- ✓ 耐熱性（250℃ 30分以上の乾熱で失活する）
- ✓ あらゆるところに出現(グラム陰性菌がいる、またはいた証拠)
- ✓ 注射剤などでは、エンドトキシン混入量を管理する必要がある

測定法

- ➢ ゲル化法
- ➢ 光学的定量法
  - ● 比濁法
    - • エンドポイント－比濁法
    - • カイネティック－比濁法
  - ● 比色法
    - • エンドポイント－比色法
    - • カイネティック－比色法

温度、光量、手技、試料などが測定に影響

予備試験

- ✓ 検量線の信頼性確認
  - 操作手技および使用試薬の信頼性確認
  - 検量線（3濃度）の相関係数 r ＝＞ |0.980|
- ✓ 反応干渉因子試験
  - 試料が測定に影響しないことを確認
  - 添加エンドトキシン回収率：50～200%

精度と有効性を保証

定量試験（実試験）

予備試験の必要性

反応干渉因子

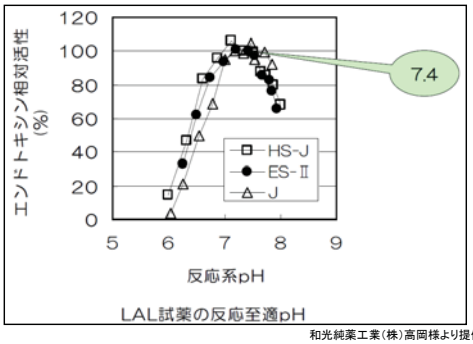
試料に含まれる反応を促進または阻害する因子の有無を把握

- ✓ ライセート試薬は、カブトガニの血球抽出成分を利用した生物学的製剤
  → 反応系のpHや、蛋白変成作用のある成分があると結果に影響を及ぼす
- ✓ エンドトキシンは溶液中でミセル状態で存在
  → 共存する薬剤の影響でその分散状態が変化すると、ライセート試薬に対する反応性も変化する。

PET薬剤では、pHや添加剤（エタノール、Tween等）による影響を受けやすい

測定条件（希釈倍率等）の決定

最大有効希釈倍数の範囲内で希釈可能



和光純薬工業(株)高岡様より提供

PET薬剤の組成に注意が必要

エンドトキシン規格値の設定

PET薬剤のエンドトキシン規格値として、0.25EU/mL（注射用水と同規格値）を採用している施設が多い。これは合成装置メーカーが医療用具申請したときの仕様がそのまま採用されているからと思われる。

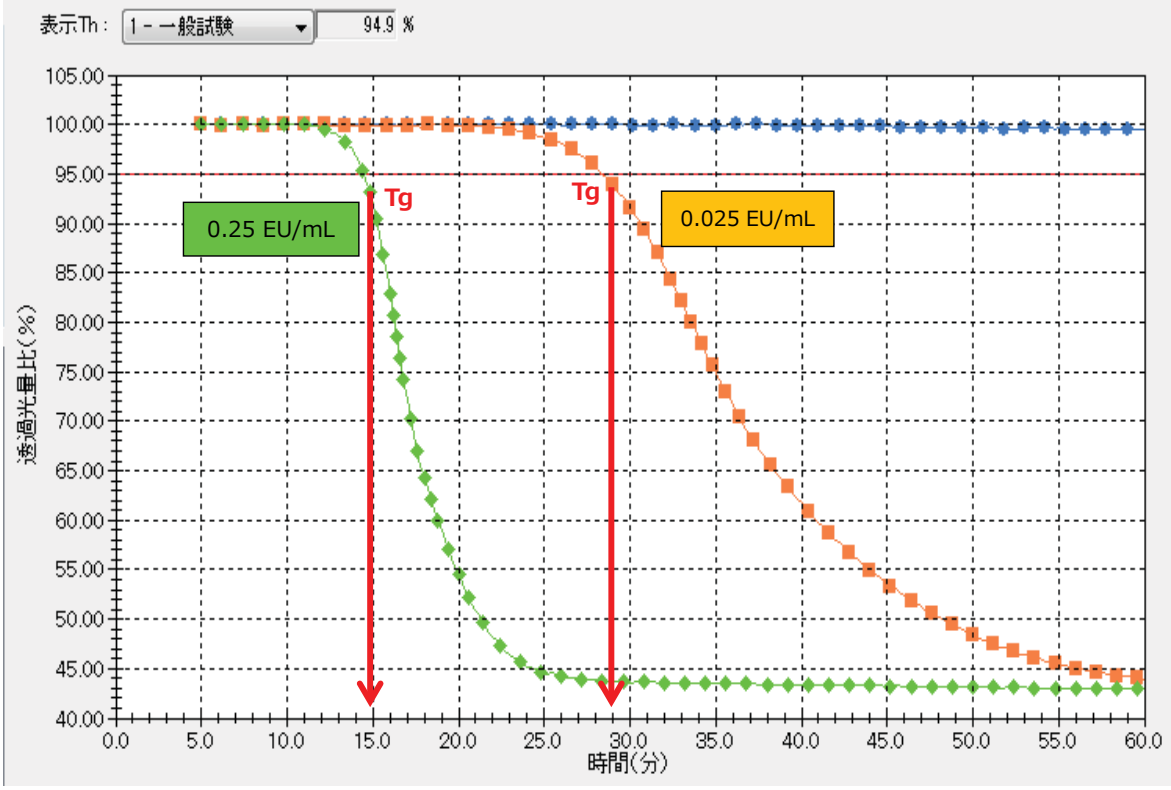
第十六改正日本薬局方「参考情報」エンドトキシン規格値の設定を参照して、
エンドトキシン規格値(EU/mL) = K/M
　　K（EU/kg）：発熱を誘起するといわれる体重1kg当たりのエンドトキシン量
　　M（mL/kg）：体重1kg当たり1時間以内に投与する注射剤の最大量
　　K＝2.5 EU/kg（放射性医薬品）
成人の平均体重を60kgとする（ちなみにFDAでは70kg）

1時間以内に投与する注射剤の最大量を20mLとすると、M＝20mL/60kg
　よって、エンドトキシン規格値：2.5×60 / 20＝7.5 EU/mL
10倍希釈する場合は0.75 EU/mL

規格値の設定に注意

和光純薬工業のトキシノメーター（カイネティック－比濁法）では、0.25 EU/mLが15分程度で検出される。

トキシノメーターでの測定例



エンドトキシン試験での留意点

✓測定時の装置状態の確認（温度、光量等）
✓ 反応干渉因子の把握（希釈倍率の決定）
✓ エンドトキシン規格値の設定
✓ 操作手順の統一

確立したプロトコールで実施

⇩

試験の信頼性確保

トピックス

- クロマトグラフィー
  - 液体クロマトグラフ法（HPLC）
  - ガスクロマトグラフ法（GC）
- エンドトキシン試験法
- 無菌試験法
- pH測定法

無菌試験

- 規定の方法で処理し培養することによって、培地で増殖する微生物の有無を肉眼で確認する試験
- 直接法とメンブランフィルター法がある
- 無菌環境下での実施が必須

使用培地*	ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト（SCD）	チオグリコール酸（FTM）
対象	真菌、好気性細菌	嫌気性細菌（好気性細菌も可）
培養温度	20～25℃（22.5℃設定）	30～35℃（32.5℃設定）
培養期間	14日間	
必要検体量	培地量の10%以下（直接法）	

*培地は、市販品のJP準拠品を推奨

結果に影響を及ぼす因子
- ✓ 抗菌活性
- ✓ 濁り

→

試験実施にあたり、前もって検証が必要
- 培地性能試験
- 手法の適合性試験

手法の適合性試験

表4.06-1 培地性能試験及び手法の適合性試験に適している試験用菌株

好気性細菌	Staphylococcus aureus（黄色ブドウ球菌）
	Bacillus subtilis（枯草菌）
	Pseudomonas aeruginosa（緑膿菌）
嫌気性細菌	Clostridium sporogenes
真菌	Candida albicans
	Aspergillus brasiliensis

製造施設へ菌を持ち込むのは厳禁

標準菌は5世代までしか使用できない

培地性能試験

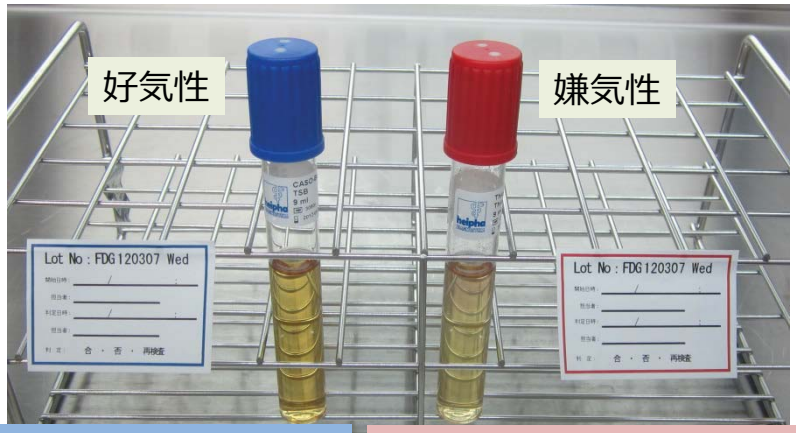
試験用菌株を使用してロットごとの適格性を評価。ただし、学会基準では、COA確認で構わないとしている

手法の適合性試験

実施例：局方の一般試験法「無菌試験法」に準拠し、直接法で実施
日本食品分析センターに依頼
^{18}F-FDG（pH5.4、クエン酸緩衝液）、^{62}Cu-ATSM（pH7.0、2%DMSO）
^{11}C-Acetate（pH9.2）、^{18}F-FES（pH6.8、0.1%アスコルビン酸ナトリウム）

結果：いずれの検体についても、すべての試験菌株において試料培地を培養したものが、対照培地を培養したものに匹敵する明瞭な微生物の増殖を認めたため、本試験方法は適切であると判断された。

無菌試験の実際



SCD液体培地 9mL（JP対応）
品番：1.46432.0020（メルク）

チオグリコレート液体培地9mL（JP対応）
品番：1.46220.0020（メルク）

培養温度
- 好気性：22.5℃
- 嫌気性：32.5℃
- 校正した外部温度計で管理

ラベル例

製品ロット：
試験開始日時：
試験担当者：
判定日時：
判定者：
判定：　合・否・再試験

14日後判定

判定後は試験検査指図書兼記録書兼成績証明書にラベルを貼付すると管理しやすい

トピックス

- クロマトグラフィー
  - 液体クロマトグラフ法（HPLC）
  - ガスクロマトグラフ法（GC）
- エンドトキシン試験法
- 無菌試験法
- pH測定法

pH測定

pHは、水溶液中の水素イオン濃度の値に活動度係数を乗じた値、水素イオン活量の逆数の常用対数で定義され、実用的には、試料溶液中の水素イオン濃度の尺度として用いられる。温度でも変動する。

装置

- 任意の1種類のpH標準液のpHを毎回検出部を水でよく洗ったのち、5回繰り返し測定するとき、pHの指示値の再現性が±0.05以内のものを用いる。
- 原則ガラス電極のものを使用する。

pH標準液

- pHの基準となる
- 保存は、硬質ガラス瓶又はポリエチレン瓶中に密閉して保存する。長期間の保存によってpH値が変化することがあるので、調製後長期にわたるものは新たに調製したものと比較して、pH値が同一であることを確認してから使用する。

試験準備

7.1.9 試験検査に関する設備及び器具のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

製品の試験検査時

クリーン機器検査証
機器番号
検査項目：HEPA透過率（完全性）
吹き出し風速
塵埃
点検日、次回点検日

7.1.2 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成し、これを保管すること。